



## ***Bisphosphonate* dan Agen *Bone-modifying* lain untuk Terapi Adjuvan Pasien Kanker Payudara**

**P**ada wanita, kanker payudara termasuk kanker yang paling sering dijumpai, yaitu sekitar 25% dari semua kanker. Walaupun terdapat perbaikan *outcome* jangka panjang untuk kanker payudara stadium dini, tingkat rekurensi dan kematian masih bermakna. Tulang masih merupakan tempat rekurensi kanker payudara yang paling sering dijumpai.

Hasil-hasil uji klinik yang menilai manfaat terapi adjuvan yang targetnya tulang pada kanker payudara stadium dini masih berlawanan. Data menunjukkan manfaat cenderung dirasakan pada wanita menopause atau supresi fungsi ovarium. Hipotesis ini dibuat berdasarkan hasil uji klinik ABCSG-12 dan AZURE/BIG 1-04. Untuk mengembangkan rekomendasi penggunaan *bisphosphonate* dan agen *bone-modifying* lain sebagai terapi adjuvan untuk pasien kanker payudara, PEBC CCO dan ASCO bergabung untuk membuat rekomendasi.

**Rekomendasi 1:** Pemberian *bisphosphonate* sebagai terapi adjuvan dipertimbangkan pada pasien kanker payudara pasca-menopause yang memenuhi syarat diberi terapi sistemik adjuvan. Keputusan akhir harus berdasarkan konsultasi pasien dan ahli onkologi dengan mempertimbangkan karakteristik pasien dan penyakit (termasuk risiko rekurensi), dan menilai potensi manfaat dan risiko (efek samping).

### **Pernyataan untuk rekomendasi 1:**

- Pasien dengan kanker yang dinilai berisiko rekurensi rendah, penggunaan *bisphosphonate* mungkin tidak berpengaruh bermakna secara klinis.
- Pertimbangan pasien berisiko rekurensi cukup tinggi untuk mendapat terapi sistemik adjuvan juga mungkin diterapkan pada penggunaan *bisphosphonate*.
- Faktor risiko osteonekrosis rahang dan gangguan fungsi ginjal harus dinilai.
- Pasien harus mendapat semua terapi kanker payudara yang direkomendasikan termasuk pembedahan, radiasi, dan/atau terapi sistemik.



- Tidak terdapat informasi mengenai penggunaan agen *bone-modifying* untuk pasien yang mendapat terapi adjuvan sistemik untuk rekuren lokal yang direseksi kompli.

**Rekomendasi 2:** *Zoledronic acid* dan *clodronate* merupakan *bisphosphonate* untuk terapi adjuvan kanker payudara. Diperlukan informasi lebih lanjut mengenai perbandingan agen dan jadwal pemberian untuk menetapkan penggunaan *bisphosphonate* lain yang optimal sebagai terapi adjuvan.

### **Pernyataan untuk rekomendasi 2:**

- Data pendahuluan dari uji klinik SWOG S0307 menunjukkan bahwa *clodronate*, *ibandronate*, dan *zoledronic acid* memberikan manfaat DFS (*disease-free survival*) dan OS (*overall survival*) sebanding. Terdapat perbedaan dosis *ibandronate* dalam uji klinik tersebut (50 mg/hari) dan untuk osteoporosis (150 mg/bulan secara oral atau 3 mg IV setiap 3 bulan).
- *Clodronate* belum diteliti secara spesifik pada pasien yang mendapat penghambat *aromatase*.
- *Evidence* langsung yang dianggap cukup adalah *zoledronic acid* dan *clodronate*, tetapi peneliti menyebutkan bahwa agen lain yang terbukti menurunkan risiko fraktur pada populasi berisiko mungkin sama efektifnya sebagai terapi adjuvan

untuk kanker payudara. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menentukan agen dan dosis yang optimal.

- Profil efek samping, frekuensi dan rute pemberian, biaya, dan persetujuan peraturan mungkin mempengaruhi pemilihan.

**Rekomendasi 3:** Data *denosumab* dalam setting adjuvan masih belum memadai.

### **Pernyataan untuk rekomendasi 3:**

- Uji klinik ABCSG-18 *denosumab* pada wanita pasca-menopause dengan kanker payudara reseptor hormon positif yang mendapat penghambat *aromatase* menemukan manfaat penurunan fraktur, tetapi hasil DFS dilaporkan dalam konferensi atau abstrak. Hasil ABCSG-18 dan D-CARE lebih lanjut mungkin memberikan hasil lebih kuat mengenai *denosumab* adjuvan.

**Rekomendasi 4:** Pasien yang akan mendapat *bisphosphonate* adjuvan, direkomendasikan *zoledronic acid* 4 mg IV selama 15 menit setiap 6 bulan selama 3-5 tahun atau *clodronate* oral 1.600 mg/hari selama 2-3 tahun. Durasi yang berbeda dapat dipertimbangkan.

### **Pernyataan untuk rekomendasi 4:**

- Karena rekomendasinya masih terbatas, dosis dan jadwal pemberian *zoledronic acid* atau *clodronate* yang sama dengan



metastatik dapat dipertimbangkan.

- Dosis dan jadwal pemberian *zoledronic acid* dan *clodronate* yang optimal belum ditentukan, tetapi dosis dan jadwal pemberian yang direkomendasikan (misalnya *zoledronic acid* 4 mg setiap 3-4 minggu) ditemukan efektif dalam banyak uji klinik sebagai adjuvan dan menghasilkan efek samping lebih sedikit dibandingkan regimen untuk metastatik.
- Durasi agen *bone-targeted* adjuvan optimal belum ditentukan, beberapa merekomendasikan bebas terapi *bisphosphonate* setelah 3-5 tahun pada pasien risiko fraktur lebih rendah.
- Pemberian *clodronate* selama >3 tahun atau *zoledronic acid* >5 tahun belum diteliti, oleh karena itu belum ada rekomendasi durasi yang lebih panjang.
- Saat memulai terapi *bisphosphonate* setelah diagnosis kanker payudara masih belum diketahui pasti; sebagian besar uji klinik memulai segera setelah bedah atau kemoterapi.

**Rekomendasi 5:** Untuk tujuan penggunaan *bisphosphonate* adjuvan, definisi menopause harus meliputi menopause alami dan menopause diinduksi ablasi atau supresi ovarium. Pada wanita usia ≤60 tahun dengan riwayat histerektomi dan masih mempunyai ovarium, kadar LH, FSH, dan estradiol serum harus dalam rentang pasca-menopause dan diperiksa sebelum memulai terapi *bisphosphonate* adjuvan.

#### Pernyataan untuk rekomendasi 5:

- Sulit menentukan status menopause pada pasien usia ≤60 tahun dengan amenore sekunder karena kemoterapi atau *tamoxifen*.
- Beberapa publikasi mengatakan pasien amenore diinduksi kemoterapi berisiko tinggi mengalami efek samping tulang dan mungkin kandidat untuk agen *bone-modifying*. *Evidence* belum cukup untuk populasi tersebut.

#### Rekomendasi 6:

- Penilaian dental direkomendasikan sebelum memulai terapi *bisphosphonate*. Pasien harus diinformasikan mengenai risiko osteonekrosis rahang, terutama saat pencabutan gigi dan prosedur dental invasif lainnya.
- Kalsium serum harus diperiksa sebelum memulai terapi. Pasien yang mendapat *bisphosphonate* IV (*zoledronic acid*) harus dipantau fungsi ginjalnya sebelum terapi, serta kalsium serum dan peningkatan kreatinin serum selama terapi.
- Suplementasi kalsium dan vitamin D direkomendasikan, kecuali ada kontraindikasi. *Bisphosphonate* oral dan kalsium tidak diminum bersamaan; beberapa monograf menyarankan interval setidaknya 2 jam untuk absorpsi maksimal.
- Gejala seperti nyeri okuler atau hilang penglihatan mungkin disebabkan kondisi inflamasi serius, misalnya uveitis atau skleritis, dan harus segera dievaluasi oleh ahli mata.

#### Pernyataan untuk rekomendasi 6:

- Risiko osteonekrosis rahang meningkat sesuai frekuensi, dosis, dan durasi pemberian *bisphosphonate*. Risiko diturunkan dengan skrining dan modifikasi perawatan dental. Risiko osteonekrosis rahang jika diberikan sesuai rekomendasi 4 lebih rendah dibandingkan dosis lebih tinggi atau frekuensi lebih sering seperti pada pasien kanker dengan metastasis ke tulang.
- Beberapa organisasi menganjurkan penilaian dan perawatan dental sebelum terapi kanker, terutama segera setelah diagnosis.
- Monograf *zoledronic acid* merekomendasikan penilaian dental komprehensif, dan menjalani prosedur dental invasif jika perlu sebelum terapi *bisphosphonate*. US FDA juga mengajukan pasien kanker harus mempertahankan higiene oral yang baik dan menjalani

pemeriksaan dental sebelum terapi *bisphosphonate*.

- Masih belum jelas apakah terapi *bone-modifying* harus ditunda jika diperlukan terapi dental invasif. Beberapa hipotesis menyebutkan bahwa menunda terapi *bone-modifying* memberikan penyembuhan tulang yang lebih baik, dan menyarankan menghentikan terapi 2 bulan sebelum bedah oral dan menunda terapi sampai terjadi penyembuhan.
- Hipokalsemia termasuk efek samping terapi *bisphosphonate*, terutama dengan dosis lebih tinggi dan pemberian lebih sering pada pasien kanker metastatik. Risiko ini jarang dijumpai (<1%) pada dosis lebih rendah pada pasien tanpa insufisiensi ginjal dan asupan vitamin D dan kalsium cukup.

*Evidence* masih bertentangan mengenai apakah inflamasi mata disebabkan langsung oleh *bisphosphonate* atau ada kaitan dengan proses inflamasi yang mendasarinya; namun, jika tidak segera diterapi, dapat menyebabkan kebutaan. *Bisphosphonate* mungkin perlu dihentikan.

Konsensus ini merekomendasikan *bisphosphonate* dan agen *bone-modifying* lain sebagai terapi adjuvan pasien kanker payudara. *Bisphosphonate* adjuvan menurunkan insidens rekurensi pada tulang dan memperbaiki *survival* pasien pasca-menopause non-metastatik. *Zoledronic acid* 4 mg IV setiap 6 bulan atau *clodronate* 1600 mg/hari oral dipertimbangkan sebagai terapi adjuvan untuk pasien yang merupakan kandidat terapi sistemik adjuvan. Kalsium serum dan dental harus diperiksa sebelum memulai terapi. Pasien yang mendapat *zoledronic acid* harus dipantau fungsi ginjalnya sebelum terapi, dan kalsium serum dan peningkatan kreatinin serum selama terapi. (HLI)

#### REFERENSI:

1. Dhesy-Third S, Fletcher GG, Blanchette PS, Clemons MJ, Dillmon MS, Frank ES, et al. Use of adjuvant bisphosphonates and other bone-modifying agents in breast cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2017 doi: 10.1200/JCO.2016.70.7257.
2. Use of adjuvant bisphosphonates and other bone-modifying agents in breast cancer. Practice Update [Internet]. 2017 March 23 [cited 2017 Apr 27]. Available from: <https://www.practiceupdate.com/content/use-of-adjuvant-bisphosphonates-and-other-bone-modifying-agents-in-breast-cancer/50554/52/1/1>